

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 23 701.1  
**Anmeldetag:** 22. Mai 2003  
**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
65929 Frankfurt/DE  
**Bezeichnung:** Verfahren zur Synthese heterocyclischer  
Verbindungen  
**IPC:** C 07 D, C 07 C

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

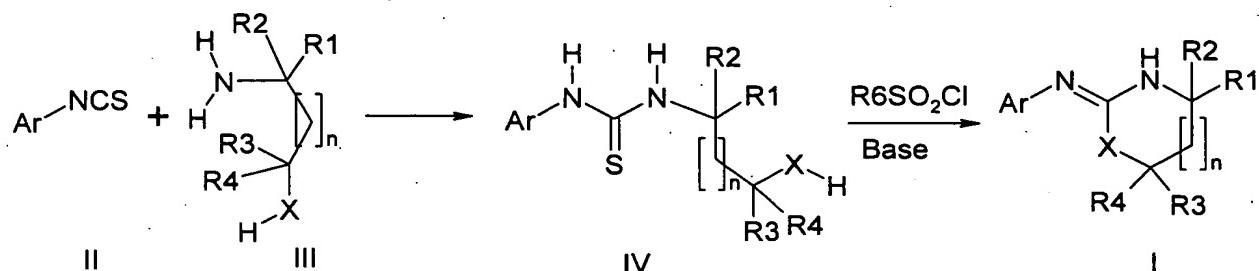
München, den 05. Februar 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "de".

Stark

## Verfahren zur Synthese heterocyclischer Verbindungen

5 Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese der heterocyclischen Verbindungen der Formel I.



Schema 1

Dabei wird zunächst das aromatische Isothiocyanat der Formel II mit dem primären  
 10 Amin der Formel III zu den Thioharnstoffen der Formel IV umgesetzt. Anschließend  
 wird der Thioharnstoff der Formel IV mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in  
 die Heterocyclen der Formel I überführt.

Der Aufbau heterocyclischer Grundgerüste ist einer der wichtigsten Syntheseschritte  
 15 in der Organischen Chemie. Die resultierenden heterocyclischen Verbindungen sind  
 unter anderem von großer Bedeutung als Zwischenprodukte in der Synthese von  
 Arzneimittelwirkstoffen und Pflanzenschutzmittelwirkstoffen oder auch direkt als  
 solche Wirkstoffe. Weiterhin stellt die heutzutage bei der Herstellung von Screening-  
 Substanzen besonders wichtige rasche Synthese vieler, zum Teil strukturell recht  
 20 diverser Analoga an die Syntheseplanung hohe Anforderungen. Zentrale Bausteine,  
 die den unmittelbaren Zugang zu einer Vielzahl diverser Heterocyclen unter  
 ähnlichen oder im Idealfall identischen Reaktionsbedingungen erlauben, sind daher  
 besonders wertvoll und vor allem für die Roboter-gestützten Synthesen von großer  
 Bedeutung.

25

Die Heterocyclensynthese ausgehend von Thioharnstoffen ist seit langem bekannt.  
 Allerdings haben die Methoden Limitierungen in der Substratauswahl oder Nachteile  
 in Reaktionsführung, Aufarbeitung, Nebenproduktabtrennung oder im Preis der

Reagenzien. So lassen sich 1-(2-Hydroxy-ethyl)-3-aryl-thioharnstoffe durch Schwermetall-Derivate wie Quecksilber(II)oxid oder Bleioxid zu Oxazolidin-2-yliden-aryl-aminen cyclisieren (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Säurekatalyse derselben Edukte liefert die entsprechenden Aryl-thiazolidin-2-yliden-amine (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Die Verwendung der Schwermetalle ist jedoch nachteilig, da diese im Produkt, sei es auch nur in Spuren, unerwünscht sind. Die säurekatalysierte Umsetzung zum Thiazolidin wiederum verläuft nur bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart hoher Säurekonzentrationen zufriedenstellend. Diese drastischen Bedingungen werden von einigen Funktionalitäten wie Estern, Nitrilen oder Ketalen nicht toleriert.

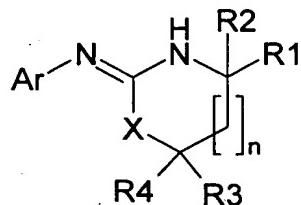
Synthesen ausgehend von 1-(2-Amino-ethyl)-3-aryl-thioharnstoffen zu Imidazolidin-2-yliden-aryl-Derivaten gelingen in Gegenwart von Methyliodid (Synthesis 1974, 41-42) oder Carbodiimid-Derivaten (Synthesis 1977, 864). Nachteilig bei Methyliodid ist die auftretende Konkurrenz-Reaktion gegenüber anderen nukleophilen Zentren im Molekül und sein Gefahrenpotenzial bei unbeabsichtigter Freisetzung. Bei Carbodiimid-Derivaten ist die Abtrennung der gebildeten Harnstoffe häufig problematisch und zeitintensiv. Neuere Carbodiimid-Derivate wie EDC (N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid) oder festphasengebundenes DCCi (Dicyclohexylcarbodiimid) sind wiederum in größerer Menge eingesetzt sehr kostenintensiv.

Die Synthese-Methode der vorliegenden Erfindung führt ausgehend von Arylisothiocyanaten und Aminoalkoholen, Aminomercaptanen und Diaminen über die intermediär gebildeten Thioharnstoffe zu den gewünschten Heterocyclen variabler Ringgröße, indem man die intermediären Derivate in Gegenwart eines Sulfonsäurechlorids und einer Base cyclisiert. Diese Reagenzien sind kostengünstig, gut handhabbar, erfordern keine drastischen Reaktionsbedingungen und ihre Folgeprodukte sind durch einfache Waschungen leicht zu beseitigen. Damit ist diese Verfahrensweise besonders für Parallel- oder Robotersynthesen geeignet.

In der Literatur findet sich eine ähnliche Verfahrensmethode ganz speziell für die Umsetzung von Phenyl- oder Methylisothiocyanaten mit 2-Hydroxyethylaminen zu Oxazolidin- oder Thiazolidin-2-yliden-aminen (Tetrahedron Letters 40 (1999), 8201; Tetrahedron 57 (2001), 7137; Bull. Korean Chem. Soc. 2002 (23), 19).

Überraschend konnte nun gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen nicht nur Fünfringe wie Oxazolidine oder Thiazolidine gebildet werden können, sondern dass Ringgröße und Substitutionsgrad viel flexibler sind und die Synthesemethode nicht 5 auf die Verwendung von 2-Hydroxyethylaminen beschränkt ist. Durch die Beschränkung auf Arylisothiocyanate und N,N'-substituierte Thioharnstoff-Intermediate erfolgt dabei der Ringschluss in definierter Weise und liefert unter Verlust des Thioharnstoff-schwefels im allgemeinen nur ein Cyclisierungsprodukt.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

15 X      Schwefel, Sauerstoff oder NR<sub>5</sub>,

              wobei R<sub>5</sub> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl entspricht;

n      Null, 1, 2 oder 3;

Ar      Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R<sub>11</sub> substituiert sein können,

              wobei R<sub>11</sub> unabhängig voneinander aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>

25      unabhängig voneinander H, F oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

              wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub>

30      zusammen eine Bindung,

und

R2 und R4

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen  
aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome  
durch Stickstoff ersetzt sein können, wobei der aromatische Sechsring mit 1,  
2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein kann,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl, F, Cl,  
Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)Alkyl, COO(C1-C4)Alkyl gewählt ist und  
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch

Fluor ersetzt sein können,

wobei n = 0 ist;

oder

R1 und R3

unabhängig voneinander H oder (C1-C4)Alkyl

15 und

R2 und R4

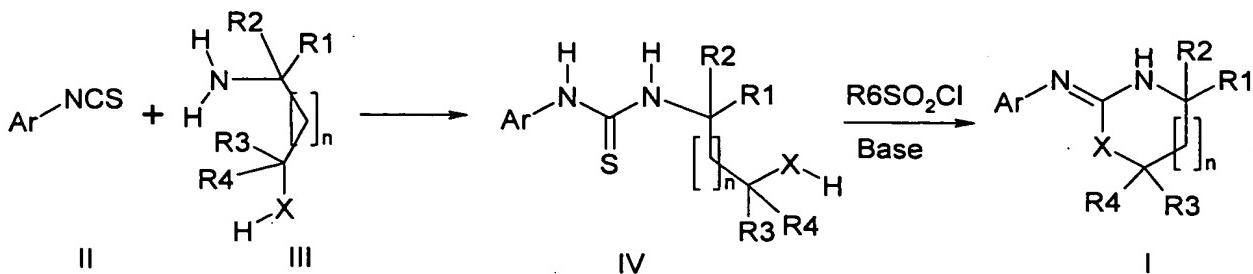
mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen  
gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein bis zwei  
Kohlenstoffatome durch O, S, NH und N(C1-C4)Alkyl ersetzt sein können und  
der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl,  
O(C1-C4)Alkyl, COO(C1-C4)Alkyl gewählt ist, wobei die  
Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor  
ersetzt sein können,

25 wobei n = 0 ist;

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen Ar unsubstituiertes Phenyl, X  
Sauerstoff oder Schwefel, R1 und R2 unabhängig voneinander H, (C1-C4)Alkyl oder  
Benzyl, R3 und R4 Wasserstoff und n Null ist,  
und deren Tautomere und deren Salze,

30 dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 1 dargestellt,



Schema 1

- a) ein aromatisches Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zum Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt wird, und
- 5 b) der Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $\text{R}_6\text{SO}_2\text{Cl}$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird, wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV
- Ar, X , n, R1 bis R5, R7 und R8 definiert sind wie in Formel I und
- 10 R6 Phenyl ist, welches unsubstituiert ist oder substituiert ist mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl oder Br.

Verfahrensschritt a) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Die Umsetzung des aromatischen Isothiocyanats der Formel II mit dem primären Amin der Formel III kann in Gegenwart eines Lösungsmittels bzw. Verdünnungsmittels

15 durchgeführt werden oder ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Bevorzugt wird sie in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt werden, zum Beispiel aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Methylenchlorid, Ester wie zum Beispiel Ethylacetat, Alkohole oder Ether. Bevorzugt

20 werden Ether als Lösungsmittel eingesetzt, zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglycoldimethylether, insbesondere, wenn die Gesamtreaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden. Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt a) beträgt vorzugsweise  $0^\circ\text{C}$  bis zum Siedepunkt des

25 verwendeten Lösungsmittels, besonders bevorzugt  $20^\circ\text{C}$  bis  $60^\circ\text{C}$ , zum Beispiel ungefähr Raumtemperatur. Das aromatische Isothiocyanat der Formel II und das primäre Amin der Formel III werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,1 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt in etwa äquimolaren Mengen. Es kann jedoch auch ein

Überschuss des Amins der Formel III eingesetzt werden, zum Beispiel wenn X NR5 ist, um Nebenreaktionen zu verhindern.

Verfahrensschritt b) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Im 5 allgemeinen wird die Überführung des Thioharnstoffs der Formel IV in die Verbindung der Formel I in Gegenwart eines Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt werden, zum Beispiel Ester oder Ether, bevorzugt Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglycoldimethylether. Als Lösungsmittel kann 10 beispielsweise auch Wasser verwendet werden. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden, zum Beispiel Mischungen aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Mischungen aus Wasser und einem der genannten Ether. Die Umsetzung kann als Einphasenreaktion oder als Zweiphasenreaktion ablaufen. Die Temperatur für die 15 Umsetzung im Verfahrensschritt b) beträgt vorzugsweise 0 °C bis 35 °C, besonders bevorzugt ungefähr Raumtemperatur. Der Thioharnstoff der Formel IV und das Sulfonylchlorid R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,4 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt im Verhältnis 1:1 bis 1 : 1,2, beispielsweise etwa im 20 Verhältnis 1 : 1,1. Das molare Verhältnis des Thioharnstoffs der Formel IV zur Base beträgt im Verfahrensschritt b) beispielsweise 1 : 4 bis 1 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 3 bis 1 : 2, beispielsweise etwa im Verhältnis 1 : 2,5. Als Base können im Verfahrensschritt b) verschiedene anorganische oder organische Verbindungen 25 eingesetzt werden, zum Beispiel basische Alkalimetallverbindungen oder Erdalkalimetallverbindungen, insbesondere die Metallhydroxide, oder Amine oder Ammoniumhydroxide. Bevorzugt werden basische Natriumverbindungen oder Kaliumverbindungen als Base verwendet, zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Vorteilhaft wird eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet, zum Beispiel mit einer Hydroxid-Konzentration der Lösung von 0,1 bis 10 molar, bevorzugt etwa 1 molar..

30

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach jedem der beiden Verfahrensschritte a) und b) erfolgen. Die Synthese der Verbindungen der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann aber auch in einer Eintopf-Reaktion

ohne Isolierung des im Schritt a) gebildeten Thioharnstoffs der Formel IV erfolgen und eine Aufarbeitung nur nach dem Ablauf beider Verfahrensschritte durchgeführt werden. Die Aufarbeitung und gewünschtenfalls die Reinigung der Produkte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, pH-Trennung, Chromatographie oder

5 Kristallisation und den üblichen Trocknungen.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. In den Ausgangsverbindungen können

10 auch funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen und dann in den nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellten

Verbindungen der Formel I in die gewünschten Gruppen überführt werden.

Entsprechende Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann bekannt.

Beispielsweise kann in Verbindungen der Formel III, in denen X für NR5 steht, die

15 Gruppe NHR5 in durch eine Acetyl-, Trifluoracetyl- oder Tritylgruppe geschützter Form vorliegen und vor der Durchführung von Verfahrensschritt b) entschützt werden.

X ist bevorzugt NR5 oder Sauerstoff, besonders bevorzugt NR5, ganz besonders

20 bevorzugt NH.

Ar ist bevorzugt Phenyl oder ein monocyclischer Heteroaromat, besonders bevorzugt Phenyl oder ein fünfgliedriger Heteroaromat, zum Beispiel Thiophen oder Isoxazol, wobei alle diese Reste unsubstituiert oder substituiert sein können.

Substituenten an dem Rest Ar sind bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt

25 aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br und O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können. Besonders bevorzugte Substituenten am Rest Ar sind unabhängig voneinander Methyl, Cl oder Br.

n ist bevorzugt Null oder 1, besonders bevorzugt Null.

30 Bevorzugt stehen R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, oder R1 und R3 bilden zusammen eine Bindung und R2 und R4 bilden einen aromatischen Sechsring, bevorzugt einen Benzolring, wobei der aromatische Sechsring unsubstituiert oder mit 1, 2, 3 oder 4 voneinander unabhängigen Resten R7 substituiert sein kann, oder R1 und R3

stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl und R2 und R4 bilden einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, bevorzugt einen Cyclopantan- oder Cyclohexanring, wobei der Ring mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 voneinander unabhängigen Resten R8 substituiert sein kann.

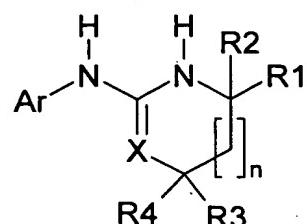
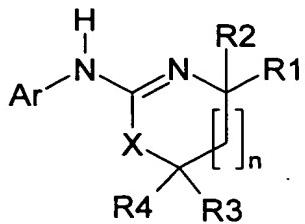
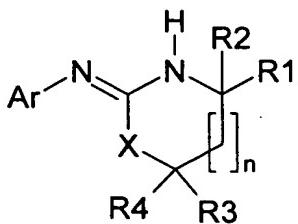
- 5 R5 ist bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff.
- R7 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl, F, Cl, Br, OH oder O(C1-C4), wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können, besonders bevorzugt sind die Substituenten R7 unabhängig voneinander F, Cl, Methyl, Methoxy, CF<sub>3</sub> oder OH.
- 10 R8 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl oder O(C1-C4)Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können,
- Bei der wässrigen Base handelt es sich bevorzugt um eine wässrige Metallhydroxid-Lösung, besonders bevorzugt um eine Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung.
- 15 Bei dem Sulfonsäurechlorid R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl handelt es sich um unsubstituierte oder substituierte Benzolsulfonsäurechloride, wobei R6 bevorzugt Phenyl oder p-Tolyl ist.

Die Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Salze isoliert werden. Diese werden nach den üblichen Methoden durch Umsetzung mit Säuren oder Basen

- 20 erhalten. Als Säureadditionssalze kommen dabei beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate, Benzoate, Oxalate und Pamoate und Trifluoracetate in Frage, im Fall der Herstellung von Wirkstoffen
- 25 bevorzugt physiologisch akzeptable Salzen. Enthalten die Verbindungen eine Säuregruppe, können sie Salze mit Basen bilden, beispielsweise Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren. Sie können auch als Zwitterion vorliegen.

30

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen, zum Beispiel als folgende Tautomere:



nur bei  $X=N$

Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die 5 Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als cis/trans Isomere, als Racemate oder als Gemische derselben in beliebigen Verhältnissen vorliegen.

Wenn  $n = 0$  ist, liegt eine direkte Bindung zwischen den beiden benachbarten 10 Kohlenstoffatomen vor, so dass ein Fünfring gebildet wird, der kondensiert sein kann mit einem weiteren Ring.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise 15 in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl) oder tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl). Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert 20 sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel 25 einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position,

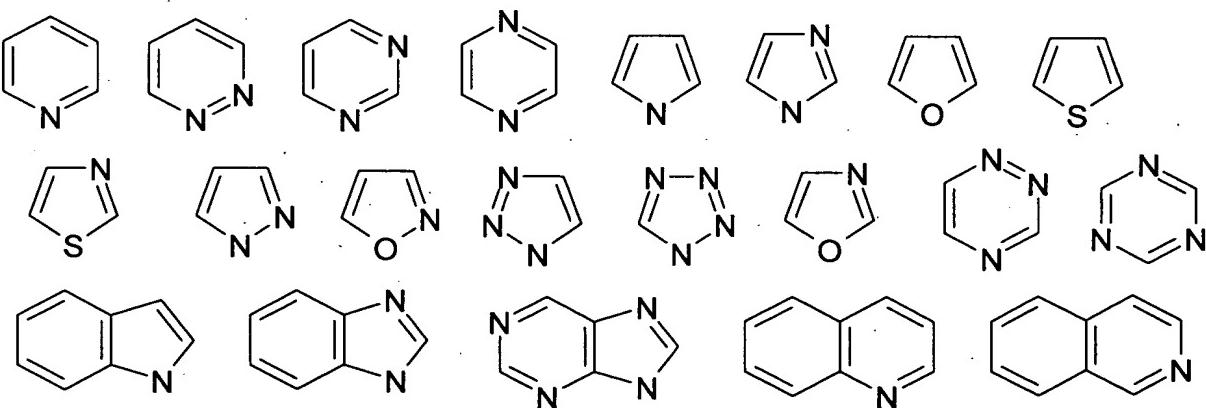
2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über die 5 1-Position oder 2-Position. Naphthylreste können ebenfalls unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Naphthylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten.

10

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen 1, 2, 3, oder 4 Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2 oder 3 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können 15 mono- oder bicyclisch sein. Die Heteroarylreste können über alle Positionen gebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Heteroarylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein.

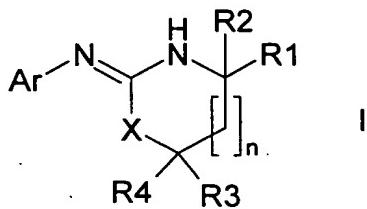
20

Als Hetarylreste kommen zum Beispiel in Frage:



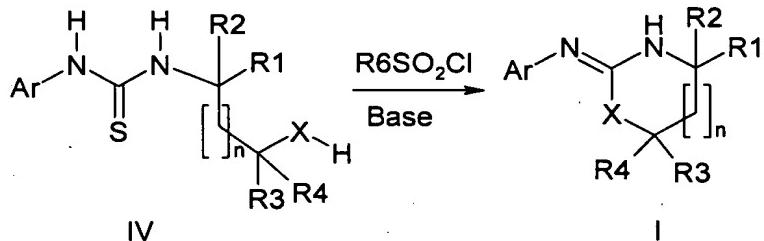
Bevorzugte Heteroarylreste sind monocyclische aromatische Ringverbindungen, 25 besonders bevorzugt sind fünfgliedrige Heteroarylreste, zum Beispiel Thiophen und Isoxazol.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



5 dadurch gekennzeichnet, dass

ein Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,



10 wobei

Ar, X, n und R1 bis R8 wie für das oben beschriebene Verfahren angegeben definiert sind.

Alle Definitionen und Erläuterungen zu dem oben beschriebenen Verfahren gelten für dieses Verfahren entsprechend.

15

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte, zum Beispiel für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen wie Clonidin-Analoga, oder von Polymeren, oder sind auch selbst Arzneimittelwirkstoffe. So werden zum Beispiel in den Anmeldungen DE

20 10224892 und DE 10163239 Verbindungen beschrieben, die mittels des hier beschriebenen Verfahrens hergestellt werden können, zur Verwendung als NHE Inhibitoren, insbesondere NHE3 Inhibitoren, beispielsweise zur Behandlung von Atemstörungen und des Schnarchens sowie zur Verbesserung des Atemantriebes, oder zur Behandlung von akuten oder chronischen Erkrankungen, die durch

25 ischämische und/oder Reperfusionsereignisse oder durch proliferative oder durch fibrotische Ereignisse ausgelöst werden.

**Versuchsbeschreibungen und Beispiele:****Abkürzungen:**

5 abs.	absolut
ESI	Elektrospray-Ionisation
rt	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure

10

- Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (rt) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

**Analytische Methoden:****Methode A:**

15 stationäre Phase:	Merck Purospher 5 $\mu$ 2 x 55 mm
mobile Phase:	95% H <sub>2</sub> O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 3 min; → 95% Acetonitril, 1,5 min; 0,5 ml/min.

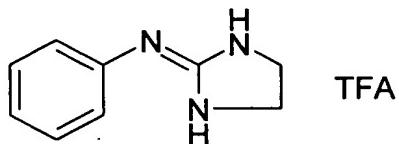
**Methode B:**

20 stationäre Phase:	Merck Purospher 3 $\mu$ 2 x 55 mm
mobile Phase:	95% H <sub>2</sub> O (0,08% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 5 min; → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 2 min; → 95% H <sub>2</sub> O (0,1% HCOOH), 1 min; 0,45 ml/min.

25 Die präparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase:	Merck Purospher RP18 (10 $\mu$ m) 250 x 25 mm
mobile Phase:	90% H <sub>2</sub> O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril, 40 min; 25 ml/min

30 Beispiel 1: Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz



a) 1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus Ethylen diamin (5,56 g ) in abs. THF (6 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (500 mg) in abs. THF (6 ml) tropfenweise über 5 20 Minuten zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit 10 %iger HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Anschließend wurde zwei Mal mit Toluol koevaporiert. Zurück 10 blieben 650 mg des gewünschten Produkts.

LCMS-rt (A): 1,96 min

MS (ESI+): 196,2

b) Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz

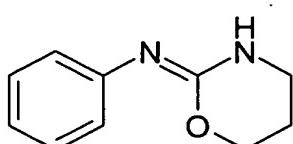
15 1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff (50 mg) wurde unter Argon in THF (1,5 ml) gelöst, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (25,6 mg) in Wasser (0,6 ml) versetzt und innerhalb von fünf Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (53,7 mg) in THF zugetropft. Nach einer halben Stunde Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und sechs Mal mit Ether extrahiert.

20 Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Nach Gefriertrocknung wurden 20 mg des gewünschten Produkts erhalten.

25 LCMS-rt (A): 1,72 min

MS (ESI+): 162,2

Beispiel 2: [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin



a) 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus 3-Amino-1-propanol (114,5 mg) in abs. THF (2 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (200 mg) in abs. THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur 5 gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wässriger HCl gelöst und mit Ether gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels préparativer Chromatographie gereinigt, die 10 Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden 114 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,99 min

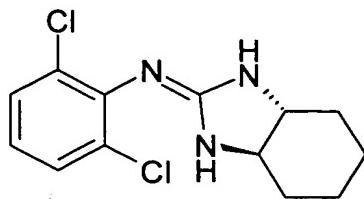
15 MS (ESI+): 211,20

b) [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin

Zu einer Lösung aus 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thioharnstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Natriumhydroxid (23,8 mg) 20 und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (49,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie über Kieselgel 25 (anfangs Methylchlorid/Methanol 50:1, am Ende Methanol/gesättigte Ammoniak-Lösung 100:1) lieferte 27,4 mg des gewünschten Produkts.

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35-7,18 (4H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 4,29 (2H, t), 3,43 (2H, t), 1,96 (2H, q)

30 Beispiel 3: (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin



a) 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus trans-1,2-Diaminocyclohexan (139,9 mg) und abs. THF (3 ml) wurde über eine halbe Stunde langsam eine Lösung aus 1,3-Dichlor-2-

5 isothiocyanato-benzol (100 mg) und abs. THF (3 ml) getropft. Die Lösung wurde noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit Salzsäure angesäuert und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurde mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 10 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 128 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,88 min

MS (ESI+): 318,20

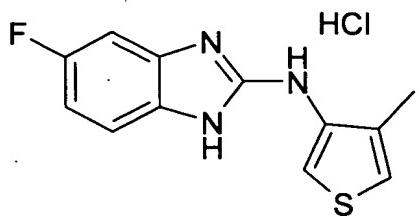
15 b) : (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin

Zu einer Lösung aus 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thioharnstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Natriumhydroxid (15,7 mg) und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (32,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach 20 60 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 44 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,95 min

25 MS (ESI+): 284,20

Beispiel 4: (5-Fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid



a) 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff

4-Fluor-o-phenylen-diamin (1,5 g) wurde in abs. THF (25 ml) gelöst und unter 5 Röhren 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen (1,8g), gelöst in abs. THF (25 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde noch etwas 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das THF abgezogen, der Rückstand in Ethanol gelöst, Kohle zugesetzt, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert.

10 Aus dem Filtrat wurde nach Abkühlen 1,8 g des gewünschten Produkts mit Ether ausgefällt.

b) (5-Fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid

Das Gemisch aus 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff

15 und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thioharnstoff (1,75 g) wurde in THF (50 ml) gelöst und mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (0,622 g) und Wasser (15 ml) versetzt. Innerhalb von 5 min. wurde eine Lösung aus p-Toluolsulfonäurechlorid (1,304 g ) und THF (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das

20 Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und die Wasserphase drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in Essigester gelöst und mit ätherischer HCl auf pH 2 gestellt. Durch Zugabe von mehr Ether wurde das Produkt ausgefällt. Nach Trocknen wurden 750 mg des gewünschten Produkts

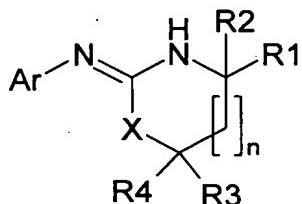
25 erhalten.

LCMS-rt (B): 1,48 min

MS (ESI+): 248,11

## Patentansprüche

## 5 1. Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

- X      Schwefel, Sauerstoff oder NR5,  
10                  wobei R5 Wasserstoff oder (C1-C4)Alkyl entspricht;
- n      Null, 1, 2 oder 3;
- Ar     Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R11  
15                  substituiert sein können,  
                wobei R11 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-  
                C4)Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)Alkyl, COO(C1-  
                C4)Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der  
                Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können;
- R1, R2, R3 und R4  
20                  unabhängig voneinander H, F oder (C1-C4)-Alkyl,  
                wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-Reste ganz oder teilweise durch  
                Fluoratome ersetzt sein können;  
oder  
R1 und R3  
25                  zusammen eine Bindung,  
und  
R2 und R4  
30                  mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen  
                aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome  
                durch Stickstoff ersetzt sein können, wobei der aromatische Sechsring mit 1,  
                2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein kann,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OH, O(C1-C4)Alkyl, COO(C1-C4)Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können,

5 wobei n = 0 ist;

oder

R1 und R3

unabhängig voneinander H oder (C1-C4)Alkyl

und

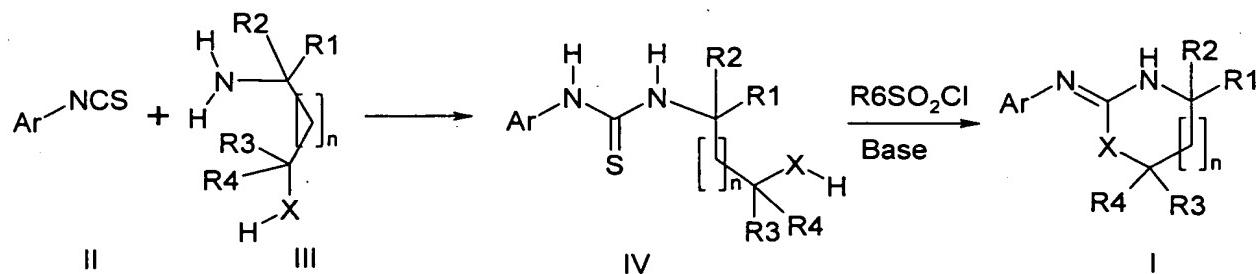
10 R2 und R4

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein bis zwei Kohlenstoffatome durch O, S, NH und N(C1-C4)Alkyl ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

15 wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)Alkyl, O(C1-C4)Alkyl, COO(C1-C4)Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluor ersetzt sein können,

wobei n = 0 ist;

20 wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen Ar unsubstituiertes Phenyl, X Sauerstoff oder Schwefel, R1 und R2 unabhängig voneinander H, (C1-C4)Alkyl oder Benzyl, R3 und R4 Wasserstoff und n Null ist,  
und deren Tautomere und deren Salze,  
dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 1 dargestellt,



25 Schema 1

- a) ein aromatisches Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zum Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt wird, und  
b) der Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl in  
Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,  
5 wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV  
Ar, X , n, R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> definiert sind wie in Formel I und  
R<sub>6</sub> Phenyl ist, welches unsubstituiert ist oder substituiert ist mit Methyl,  
Trifluormethyl, F, Cl oder Br.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, bei  
dem die Reaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und/oder 2, wobei die Schritte a) und b) unabhängig  
voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt werden.

15

4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin X Sauerstoff  
oder NR<sub>5</sub> ist.

5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin X NR<sub>5</sub> ist.

20

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin n Null oder  
1 ist.

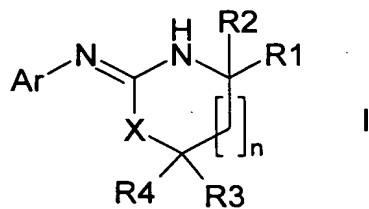
7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin Ar Phenyl,  
25 Thienyl oder Isoxazolyl ist, die wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sein  
können.

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, worin R<sub>6</sub> Phenyl  
oder p-Methylphenyl ist.

30

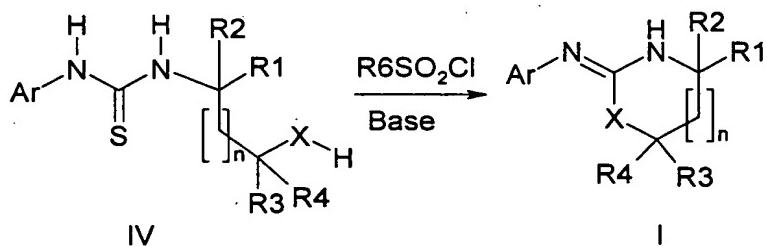
9. Verfahren gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 8, worin die im Schritt  
b) eingesetzte Base Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I definiert wie in Anspruch 1,



dadurch gekennzeichnet, dass

5 ein Thioharnstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid  $R_6SO_2Cl$  in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

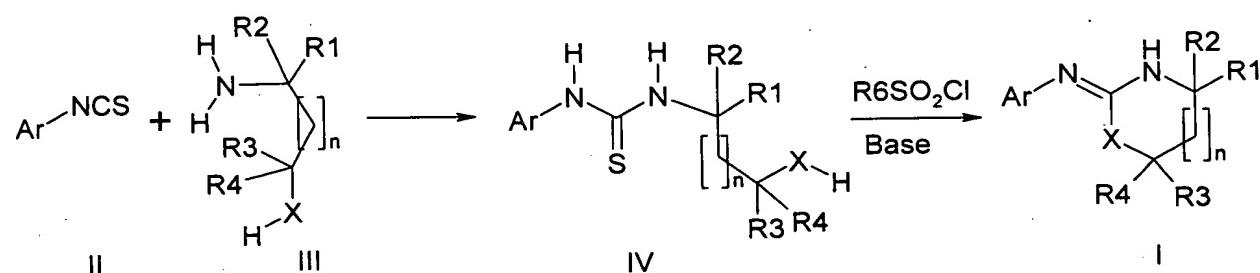


wobei

10 Ar, X, n und R1 bis R8 wie in Anspruch 1 definiert sind.

**Zusammenfassung****5 Verfahren zur Synthese heterocyclischer Verbindungen**

Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese der heterocyclischen Verbindungen der Formel I.



Schema 1

10

Dabei wird zunächst das aromatische Isothiocyanat der Formel II mit dem primären Amin der Formel III zu den Thioharnstoffen der Formel IV umgesetzt. Anschließend wird der Thioharnstoff der Formel IV mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in die Heterocyclen der Formel I überführt.

15